

1

Bruce A. Chabner

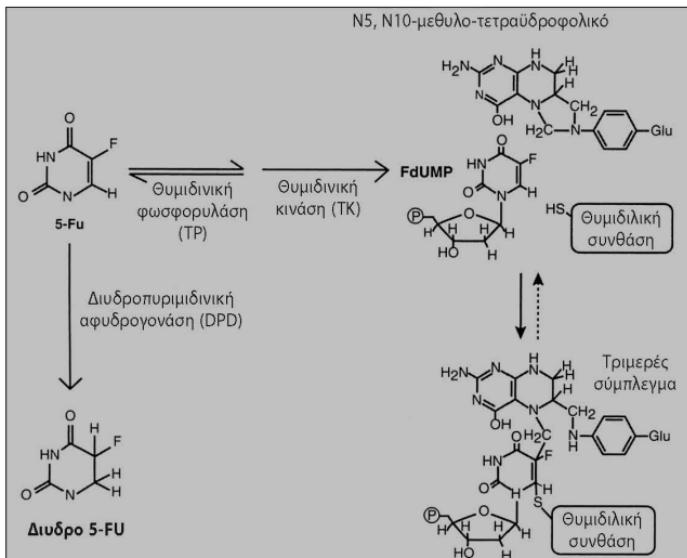
ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ: ΦΘΟΡΙΟΠΥΡΙΜΙΔΙΝΕΣ ΚΑΙ ΆΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

ΦΘΟΡΙΟΠΥΡΙΜΙΔΙΝΕΣ

Η 5-φθοριουρακίλη (5-fluoro-uracil, 5-FU) και η πρόδρομή της ουσία, η καπεσιταβίνη (4-πεντοξυ-καρβονυλο-5'-δεοξυ-5-φθοριοκυτιδίνη), αποτελούν κύρια φάρμακα στη θεραπεία επιθηλιακών καρκίνων, ειδικά σε καρκίνο του μαστού, κεφαλής και τραχήλου, και καρκίνους του γαστρεντερικού σωλήνα. Εμφανίζουν συνεργική δράση μαζί με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, όπως η σισπλατίνη και η οξαλιπλατίνη, με φάρμακα που εμποδίζουν την αγγείωση των όγκων, όπως και με την ακτινοθεραπεία. Ακόμα, η συγχρόνηση των φθοριοπυριμιδινών με άλλες ουσίες στην επικουρική θεραπεία και στη θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου έχει βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με αυτή τη νόσο (1).

Μηχανισμός δράσης και αντίσταση

Η σύνθεση της πρώτης ουσίας αυτής της κατηγορίας, της 5-FU (Εικ. 1-1), έγινε το 1956 από τον Heidelberger, ο οποίος βασίστηκε πάνω σε πειράματα που έφεραν στην επιφάνεια την ιδιότητα των καρκινικών κυττάρων να περισώζουν ουρακίλη για τη σύνθεση του DNA. Μετέπειτα εργασίες έδειξαν ότι η 5-FU μετατρέπεται σε ένα ενεργό δεοξυνουκλεοτίδιο, το FdUMP, το οποίο αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα της σύνθεσης του DNA. Η ενεργοποίησή του συμβαίνει σε διάφορα μεταβολικά μονοπάτια, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1-1.



ΕΙΚΟΝΑ 1-1 Μονοπάτια ενεργοποίησης (μέσω TP και TK) και απενεργοποίησης (μέσω DPD) της 5-FU.

2 ΤΜΗΜΑ 1 Κατηγορίες αντινεοπλασματικών φαρμάκων

Το ενεργό παράγωγο, το EdUMP, σχηματίζει ένα σταθερό τριμερές σύμπλεγμα μαζί με το ένζυμο-στόχο, τη θυμιδυλική συνθάση (*thymidylate synthase, TS*), και τον συμπαράγοντα του ενζύμου, το 5-10 μεθυλο-τετραϋδροφολικό οξύ. Με αυτό τον τρόπο αναστέλλεται η μετατροπή του dUMP σε dTMP, ένα απαραίτητο πρόδρομο μόριο για τον σχηματισμό του dTTP (2), το οποίο είναι ένα από τα τέσσερα δεοξινουκλεοτίδια που απαιτούνται για τη σύνθεση του DNA. Επιπρόσθετα, εργαστηριακές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη μιας εξωγενούς πηγής φυλικού οξέος, σαν τη λευκοβορίνη (5-φορμυλο-τετραϋδρο-φολικό), προάγει τον σχηματισμό του συμπλέγματος TS- F-dUMP-φυλικό και αυξάνει το ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου (3).

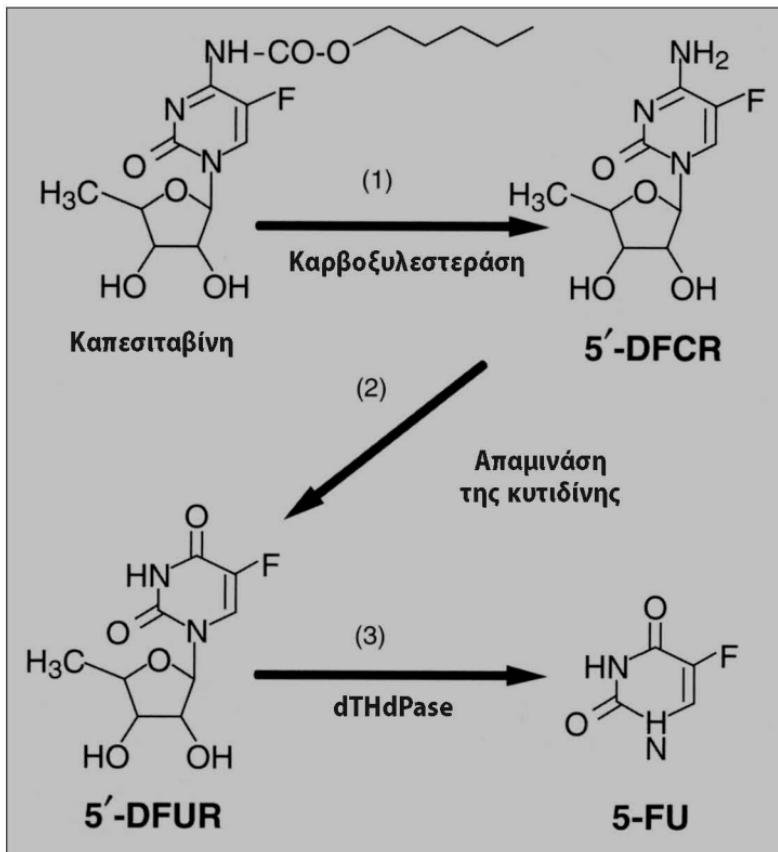
Η 5-FU επίσης, σχηματίζοντας το 5-FUTP, μπορεί να ενσωματώθει στο RNA και κατ' αυτόν τον τρόπο να εμποδίσει την παραγωγή και τη λειτουργία του. Αυτή η ιδιότητα της 5-FU να ενσωματώνεται στο RNA μπορεί να έχει σχέση με την τοξικότητά της, αλλά ο μηχανισμός για αυτή τη συσχέτιση δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός. Μελέτες σχετικά με την αντίσταση της 5-FU δείχνουν ότι η αναστολή της TS είναι ο κύριος μηχανισμός της αντινεοπλασματικής δράσης του φαρμάκου.

Η αντίσταση στις φθοριοπυριμιδίνες παρουσιάζεται με διάφορες αλλαγές στη βιοχημεία των καρκινικών κυττάρων. Έχει παρατηρηθεί ότι ο πρωταρχικός μηχανισμός αντίστασης πιθανότατα έγκειται στην αυξημένη έκφραση της TS ή στην επέκταση του γονιδίου της, αμφότερα τα οποία έχουν παρατηρηθεί τόσο πειραματικά, όσο και σε όγκους ασθενών που τους έχει χορηγηθεί 5-FU. Στο εργαστήριο, κάποια κύτταρα που εμφανίζουν αντίσταση αποτυγχάνουν να μετατρέψουν τη 5-FU στην ενεργό της νουκλεοτιδική μορφή λόγω αυξημένης έκφρασης κάποιων ενζύμων που την αποδομούν. Η 5-FU υφίσταται απενεργοποίηση από τη διυδροπυριμιδινική αφυδρογονάση (Εικ. 1-1). Αυξημένη έκφραση του γονιδίου της τελευταίας έχει βρεθεί σε κύτταρα ανθεκτικά στη θεραπεία. Επίσης, αυξημένη παραγωγή θυμιδυλικής φωσφορυλάσης (*thymidine phosphorylase, TP*) μικραίνει την κυτταρική δεξαμενή της φθοριοδεξινούριδίνης, η οποία είναι ένα ενδιάμεσο μόριο στη διαδικασία ενεργοποίησης, και γι' αυτόν το λόγο αυξάνεται η αντίσταση. Τέλος, βιοχημικές αλλαγές που εμποδίζουν την απόπτωση, όπως αυξημένη έκφραση του γονιδίου *bcl-2* ή μετάλλαξη του γονιδίου *p53*, είναι αλλαγές που σχετίζονται με αντίσταση στο φάρμακο, όπως έχει βρεθεί σε εργαστηριακά πειράματα.

Η καπεσιταβίνη, η από του στόματος χορηγούμενη πρόδρομη ενεργός ουσία της 5-FU, έχει δείξει ισοδύναμη αντινεοπλασματική αποτελεσματικότητα με τη 5-FU στον καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου (5). Η καπεσιταβίνη ενεργοποιείται με την εξής μεταβολική ακολουθία: ο αμινεστέρας στον άνθρακα 4 διασπάται από την καρβοξυλεστεράση και στη συνέχεια διασπάται το αμίδιο της παραγόμενης φθόριο-5'-δεοξυκυτιδίνης, ώστε τελικά να διασπασθεί και το 5'-δεοξυσάκχαρο από την TP, έχοντας έτσι ως τελικό παράγωγο τη 5-FU (Εικ. 1-2). Πιστεύεται ότι το πρώτο και το δεύτερο βήμα της ενεργοποίησης πραγματοποιούνται στο ήπαρ και στο πλάσμα, ενώ το τρίτο βήμα λαμβάνει χώρα στα καρκινικά κύτταρα. Πιστεύεται ακόμη ότι τα καρκινικά κύτταρα με υψηλή TP είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην καπεσιταβίνη.

Κλινική φαρμακολογία

Η 5-FU χορηγείται ενδοφλέβια σε δόσεις μέχρι 450 mg/m²/ημέρα μαζί με 25-500 mg λευκοβορίνης per os, αμφότερα για 5 ημέρες. Όταν η 5-FU δίνεται μία φορά εβδομαδιαίως, προκαλεί λιγότερο συχνά λευκοπενία και διάρροια και είναι πιθανόν εξίσου αποτελεσματική. Νεότερα σχήματα προτείνουν μία δόση



EIKONA 1-2 Μεταβολική ενεργοποίηση της καπεσιταβίνης από 1, την καρβοξυλεστεράση 2, την απαμινάση της κυτιδίνης 3, τη θυμιδινική φωσφορυλάση 5-FU:5-φθοριουρακιλη 5'-DFCR:5'-δεοξυ-φθοριο-κυτοσινο-ριβοσιδη 5'-DFUR:5'-δεοξυ-φθοριουρακιλο-ριβοσιδη.

5-FU bolus την πρώτη μέρα και ακολουθεί 48ωρη συνεχής έγχυση μέχρι 1.000 mg/m²/ημέρα για 2 ημέρες. Αυτά τα θεραπευτικά σχήματα φαίνεται να είναι περισσότερο δραστικά σε σύγκριση με τη bolus χορήγηση. Οι δόσεις μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τα άλλα φάρμακα που συγχορηγούνται στο θεραπευτικό σχήμα ή αν γίνεται και ακτινοθεραπεία παράλληλα. Το φάρμακο, όταν χορηγείται από του στόματος, δεν είναι άμεσα βιοδιαθέσιμο, επειδή υφίσταται ταχύ μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ. Υστερα από ενδοφλέβια χορήγηση, η συγκέντρωση της 5-FU στο πλάσμα μειώνεται γρήγορα ($t_{1/2} = 10$ min), επειδή μετατρέπεται γρήγορα σε διυδρο-5-FU. Οι ενδοκυττάριες συγκεντρώσεις του 5-FdUMP και των άλλων νουκλεοτιδίων αυξάνονται γρήγορα και αποδομούνται με ένα χρόνο ημιζωής περίπου 4 ωρών. Μικρή ποσότητα 5-FU απεκκρίνεται με τα ούρα. Η δοσολογία δεν χρειάζεται τροποποίηση σε διαταραχή της ηπατικής ή της νεφρικής λειτουργίας.

Η καπεσιταβίνη, χορηγούμενη σε συνολικές δόσεις της τάξης των 2.500 mg/m²/ημέρα για 14 ημέρες, απορροφάται αμέσως και στο ήπαρ μετατρέπεται σε 5-φθοριο-5'-δεοξυκυτιδίνη και σε 5-φθοριο-5'-δεοξυουριδίνη (5-F-5'dU). Αυτοί οι μεταβολίτες φθάνουν στα υψηλότερα επίπεδά τους στο πλάσμα πε-

4 ΤΜΗΜΑ 1 Κατηγορίες αντινεοπλασματικών φαρμάκων

ρίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η τροφή, όταν λαμβάνεται μαζί με τη καπεσίταβίνη, προστατεύει το φάρμακο από την αποδόμηση και οδηγεί σε υψηλότερες συγκεντρώσεις των ανωτέρω μεταβολιτών στο πλάσμα. Η 5-F-5'-dU, η πρωτογενής πρόδρομη ουσία της 5-FU, βγαίνει από το πλάσμα με ένα $t_{1/2}$ μίας ώρας. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η λευκοβορίνη βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της καπεσίταβίνης. Η νεφρική κάθαρση της 5-F-5'-dU καθυστερείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και έτσι συνιστάται να μη χρησιμοποιείται το φάρμακο σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (6). Οι ασθενείς με μετρίως επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης: 30-50 mL/min) πρέπει να λαμβάνουν το 75% μίας πλήρους δόσης.

Στη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνες, ο κλινικός ιατρός πρέπει να είναι προετοιμασμένος να τροποποιήσει τις δόσεις ανάλογα με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στη γενική αίματος, τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό και τη δερματική τοξικότητα, δεδομένου ότι υπάρχουν διαφορές στον ρυθμό κάθαρσης του φαρμάκου από ασθενή σε ασθενή.

Τοξικότητα

Οι φθοριοπυριμιδίνες προκαλούν σοβαρή οξεία τοξικότητα στον γαστρεντερικό σωλήνα και στον μυελό των οστών. Πρωτέυουσας σημασίας είναι η βλεννογονίτιδα και η διάρροια, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση, σήψη, ακόμα και θάνατο όταν συνυπάρχει μυελοκαταστολή. Σε επίμονη υδαρή διάρροια ο ασθενής πρέπει να λάβει άμεση ιατρική φροντίδα. Οι γυναίκες προσβάλλονται περισσότερο από τους άνδρες και ειδικά οι ηλικιωμένοι ασθενείς (>70 ετών) είναι πολύ ευαίσθητοι στην τοξικότητα της 5-FU. Η μυελοκαταστολή ακολουθεί την τυπική πορεία της οξείας πτώσης των λευκών και των αιμοπεταλίων σε μία περίοδο 5-7 ημερών, ακολουθούμενη από ανάκαμψη των κυτταρικών σειρών τη 14η μέρα. Ορισμένοι ασθενείς με ανεπάρκεια του ενζύμου της διυδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (λόγω κληρονομούμενων πολυμορφισμών) μπορεί να παρουσιάσουν πολύ μεγάλη τοξικότητα στις πρώτες δόσεις του φαρμάκου (7). Ένα τεστ για το ένζυμο αυτό στα λευκά αιμοσφαιρία είναι τώρα διαθέσιμο, το οποίο μπορεί να επιβεβαιώσει αυτή την ανεπάρκεια, η οποία με τη σειρά της, αν υπάρχει, πρέπει να αποκλείσει περαιτέρω προσπάθειες χρησιμοποίησης φθοριοπυριμιδινών στον ασθενή. Άλλα συμπτώματα τοξικότητας με τη 5-FU αποτελούν ο σπασμός των στεφανιάων αγγείων (που προκαλεί στηθάγχη) και σπάνια το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία. Τα δύο τελευταία συμβαίνουν κυρίως ύστερα από έγχυση υψηλών δόσεων ή έπειτα από ενδαρτηριακή έγχυση στις καρωτίδες.

Η καπεσίταβίνη έχει την πρόσθετη πολύ σημαντική τοξικότητα των παλαμιάων-πελματιάων δυσαισθησιών, με ερυθρότητα, πολύ μεγάλη ευαισθησία στην αφή και αποφοιδώση στις παλαμαίες και πελματιαίες περιοχές.

Μια τρίτη φθοριοπυριμιδίνη, η 5-F-dU, χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά σε έγχυση στην ηπατική αρτηρία (0,3 mg/kg/ημέρα για 14 ημέρες) για μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου, όπου έχει πάνω από 50% ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία (8). Όταν χορηγείται κατ' αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται μεγαλύτερη συγκέντρωση του φαρμάκου μέσα στους όγκους, αλλά μεταβολίζεται από το ηπατικό παρέγχυμα και προκαλεί μέτρια συστηματική τοξικότητα. Ενδοηπατική αρτηριακή έγχυση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή τοξικότητα του ήπατος και των χοληφόρων μπορεί να προκληθεί επίσης χολόσταση, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και, τελικά, ακόμα και χολική σκλήρυνση. Αν συγχρηγηθούν κορτικοστεροειδή, μειώνεται η επίπτωση της τοξικότητας στα χοληφόρα. Ακόμα, κάποιες άλλες πιθανές επιπλοκές είναι θρόμβωση, αιμορραγία ή λοιμωξη στο σημείο καθετηριασμού, αλλά και δημιουργία έλκους στον στόμαχο ή στο δωδεκαδάκτυλο.

ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΗΣ ΔΕΟΞΥΚΥΤΟΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΕΟΞΥΚΥΤΙΔΙΝΗΣ: ΓΕΝΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ

Η βάση κυτοσίνη είναι ένα από τα τέσσερα πρωταρχικά δομικά στοιχεία του DNA και του RNA· οι άλλες βάσεις είναι οι πουρίνες (η γουανίνη και η αδενίνη) και μια δεύτερη πυριμιδίνη, είτε η ουρακίλη για το RNA είτε η θυμίνη για το DNA. Προκειμένου αυτές οι βάσεις να λειτουργήσουν σαν υπόστρωμα για τη σύνθεση του DNA, πρέπει η ριβόζη (για το RNA) και η δεοξυριβόζη (για το DNA) να συνδεθούν με μια βάση, δημιουργώντας έτσι ένα (δεοξυ)νουκλεοσίδιο. Το (δεοξυ)νουκλεοσίδιο θα σχηματιστεί, όταν στο 5' άκρο του σακχάρου του (δεοξυ)νουκλεοσίδιου συνδεθούν τρία φωσφορικά μόρια. Αυτές οι συνθετικές αντιδράσεις, οι οποίες οδηγούν στον σχηματισμό των τεσσάρων ειδών των τριφωσφορικών που απαιτούνται για τη σύνθεση του RNA και του DNA, συμβαίνουν μέσα στα καρκινικά κύτταρα, όπως και στα κύτταρα των φυσιολογικών ιστών.

Από πού προέρχονται αυτές οι βάσεις; Μπορούν να κατασκευαστούν de novo από τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα με μια περίπλοκη αλληλουχία αντιδράσεων. Εναλλακτικά, οι βάσεις μπορούν να περισωθούν από την απελευθέρωση των βάσεων και των νουκλεοσίδιων στην αιματική κυκλοφορία, αμφότερα τα οποία προέρχονται από την αποδόμηση του RNA και του DNA. Μερικές βάσεις, όπως η ουρακίλη και η γουανίνη, μπορούν να περισωθούν από το αίμα σαν απλές βάσεις, ενώ κάποιες άλλες βάσεις, συμπεριλαμβανομένης της κυτοσίνης, περισώζονται από την κυκλοφορία μόνο εάν είναι ακόμα συνδεδεμένες με το κατάλληλο σάκχαρο (σαν νουκλεοσίδια ριβόζης ή δεοξυριβόζης).

Πολλές από τις παλαιότερες αποτελεσματικές αντικαρκινικές ουσίες σχεδιάστηκαν σαν ανάλογα αυτών των βάσεων και αυτών των νουκλεοσίδων. Η ακριβής μορφή του κάθε αντινεοπλασματικού αναλόγου καθορίζόταν από την ικανότητα των κυττάρων να προσλαμβάνουν και να ενεργοποιούν είτε την ίδια τη βάση, είτε ένα παράγωγο ριβόζης ή δεοξυριβόζης. Έτσι, η 5-FU αποδείχτηκε ένα αποτελεσματικό ανάλογο της ουρακίλης και η 6-μερκαπτοπουρίνη ένα ανάλογο της υποξανθίνης, μία πρόδρομη ουσία τόσο της αδενίνης όσο και της γουανίνης. Στην περίπτωση της κυτοσίνης, τα κύτταρα δεν μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν ανάλογα απλών βάσεων, αλλά ανάλογα βάσεων συνδεδεμένων με (δεοξυ)ριβόζη, με αποτέλεσμα τα τελευταία αυτά αποτελεσματικά ανάλογα να έχουν γίνει πολύτιμα αντικαρκινικά φάρμακα.

ΑΡΑΒΙΝΟΣΙΔΙΟ ΤΗΣ ΚΥΤΟΣΙΝΗΣ

Τα αποτελεσματικά ανάλογα των τριφωσφορικών της δεοξυκυτιδίνης έχουν γίνει σημαντικά εργαλεία τόσο στη θεραπεία της λευχαιμίας όσο και στη θεραπεία των συμπαγών όγκων. Το πρώτο από αυτά, το αραβινοσίδιο της κυτοσίνης (*araC*) (Εικ. 1-3), απομονώθηκε από μια καλλιέργεια μηκύτων και στη μονοθεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) αποδείχτηκε να είναι το πιο αποτελεσματικό φάρμακο στην επαγγελή της νόσου σε ύφεση (9). Διαφέρει από τη δεοξυκυτιδίνη, επειδή έχει σαν σάκχαρο μια αραβινοσίδη και όχι μια δεοξυριβόζη, με μια ομάδα OH στο 2' άνθρακα στη β στερεοδιάταξη, σε αντίθεση με τη δεοξυριβόζη που έχει το OH στον 5' άνθρακα. Η παρουσία του 2'OH δεν αναστέλλει την είσοδο στα κύτταρα ή τον μετέπειτα μεταβολισμό του σε ένα ενεργό τριφωσφορικό, ή ακόμα και την ακόλουθη ενσωμάτωσή του στον αναπτυσσόμενο κλώνο του DNA. Όμως, εφόσον ενσωματωθεί, το *araC* εμποδίζει την παραπέρα επιμήκυνση του κλώνου του DNA από τη DNA πολυμεράση και έτσι κινεί τη διαδικασία της απόπτωσης (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Η ενσωμάτωση του *araC* στο DNA στην αναλογία των 5 μορίων ανά 10^4 βάσεις είναι επαρκής για να κινήσει τη διαδικασία του κυτταρικού θανάτου (10).